

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Eugène POUHIN

Né le 11 mars 1908, à Nice (Alpes-Maritimes)

Elève à l'Ecole du Service de Santé militaire

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

**Étude des Variations
du taux des albumines de cheval
et des précipitines
dans le sérum sanguin
au cours de la
Maladie Sérique**

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Eugène **POUHIN**

Né le 11 mars 1908, à Nice (Alpes-Maritimes)

Elève à l'Ecole du Service de Santé militaire

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

Interne à l'Hôpital de l'Institut Pasteur

**Étude des Variations
du taux des albumines de cheval
et des précipitines
dans le sérum sanguin
au cours de la
Maladie Sérique**

Président : M. NOBÉCOURT, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1932

DOYEN.. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	N...
	N...
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 N... .. Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.
 TROISIÈRE..... Pathologie expérimentale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DEBRÉ Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 FIESSINGER .. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.
 MATHIEU Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT Clinique chirurgicale.
 PROUST Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
 METZGER Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les muti- lés de guerre et les infirmes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'école a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
LE CAPITAINE PIERRE POUHIN
Tué à l'ennemi le 19 août 1914

A MA MÈRE

A MA SOEUR

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Institut

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS MARTIN

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

*Témoignage de notre respect et
de notre vive gratitude pour la
grande bienveillance qu'il nous a
toujours témoignée.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NOBÉCOURT

Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait le grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR H. DARRÉ

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Médecin de l'Hôpital Pasteur

*Qui nous a inspiré le sujet de cette
thèse. Témoignage de notre profond
attachement et de notre reconnaissance
pour l'enseignement et les conseils qu'il
nous a prodigués.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS

Stage

Monsieur le Professeur DELBET

Monsieur le Professeur WIDAL (*in memoriam*)

Monsieur le Docteur Louis RAMOND

Externat

Monsieur le Docteur KUSS

Monsieur le Docteur AMEUILLE

Monsieur le Docteur AUCLAIR (*in memoriam*)

Monsieur le Professeur agrégé ÉCALLE

Monsieur le Docteur DARRÉ

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN

Médecin de l'Hôpital Pasteur

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre reconnaissance
pour la constante sollicitude dont
il a fait preuve à notre égard.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAFAILLE

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

*En gage de notre gratitude pour
l'intérêt qu'il nous a toujours témoi-
gné et pour les conseils qu'il nous
a donnés.*

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT PASTEUR

MM. les Docteurs LOISEAU, A. T. SALIMBENI,
DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, ÉTIENNE ROUX,
PHILIPPE, TRUCHE

A MES MAÎTRES DU VAL-DE-GRACE

A Mlle le Docteur P. LANDOWSKI

Nous avons observé au cours de nos années d'études, dans les services de contagieux des hôpitaux du Bastion 29 et des Enfants-Malades, puis de l'Hôpital Pasteur, la diversité des manifestations de la maladie sérique.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant de suivre les variations du taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin des sujets soumis à la sérothérapie équine. Nous avons cherché à savoir si les variations sont analogues, qu'il y ait ou non maladie sérique, et si la valeur de ce taux ne subit pas des modifications notables, avant, pendant ou après la maladie sérique.

Nous avons étudié également les variations de l'un des anticorps que l'on décèle dans le sérum sanguin après l'injection de sérum de cheval, les précipitines.

Les techniques dans chacune de ces études étant analogues, ont été exposées à propos de la recherche des albumines de cheval. Nous indiquons dans la deuxième partie de ce travail les modifications que comporte la recherche des précipitines.

La plupart de nos malades ont été des diphtériques ; nous avons aussi étudié le sérum de quelques scarlatineux et d'une méningite cérébro-spinale. Tous ces malades ont reçu du sérum de l'Insti-

tut Pasteur. Ils étaient en traitement soit à l'Hôpital Pasteur, soit à l'Hôpital des Enfants-Malades.

Qu'il nous soit permis en tête de ce travail de remercier bien vivement M. Robert Bricq, de l'Institut Prophylactique, de l'amabilité avec laquelle il nous a offert l'hospitalité dans son laboratoire, pour poursuivre une partie de nos réactions.

I

Étude des variations au taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin au cours de la maladie sérique.

A. — HISTORIQUE

Dès le début de la sérothérapie, on a cherché à savoir ce que devenaient après leur injection à l'homme et à l'animal, les albumines de cheval et pendant combien de temps on pouvait les déceler chez le sujet étudié. On a fixé la durée de l'immunité passive conférée par le sérum. On a étudié si les réinjections, et dans le cas de l'homme si la maladie sérique, entraînaient une élimination plus rapide. Les recherches ont porté sur le comportement de l'animal et de l'homme.

L'étude expérimentale de l'élimination du sérum étranger chez l'animal permet de fixer la date de disparition de ce sérum et d'apprécier les différences qui se manifestent entre une injection et une

réinjection. Le cobaye et le lapin, pas plus que le chien ni l'âne ne faisant de maladie sérique proprement dite à la suite de l'injection de sérum de cheval, on ne peut faire d'étude expérimentale spéciale de cette maladie.

Dehne et Hamburger (1904) montrent qu'une première injection de sérum de cheval normal ou d'antitoxine tétanique à un lapin entraîne une disparition plus rapide de l'antitoxine au cours des réinjections. Sacharoff (1905), Weill-Hallé et Lemaire (1906) font des observations analogues avec l'antitoxine diphtérique, Lemaire dans sa thèse (1907) précise que le sérum de cheval disparaît de l'organisme du lapin vers le 10^e jour après la première injection ; lors d'une réinjection, il disparaît plus rapidement, du 4^e au 6^e jour ; mais si l'on répète les réinjections, l'élimination n'est pas de plus en plus rapide : elle tend au contraire à se ralentir.

Döerr et Pick (1912), Lewis (1912) chez le lapin ; Rœmer et Viereck (1914), Hempl (1917), Hartosch et Schurmann (1914), chez le cobaye, confirment les recherches antérieures. Ces derniers prétendent qu'une injection désensibilisatrice préalable diminue la rapidité de l'élimination.

Smith et Cook (1917), Opie (1924), Glenny et Hopkins (1922) apportent des études sur ces questions. Opie utilisant l'ovalbumine comme antigène trouve qu'elle reste en concentration plus grande et plus longtemps au point d'injection chez l'animal

immunisé que chez l'animal neuf. Ce séjour au point d'injection empêcherait l'antigène d'être trouvé dans le sang et fausserait l'interprétation des auteurs qui se basent sur ce qu'ils trouvent dans le sérum sanguin pour juger de ce qui se passe dans l'organisme. En 1923, Mackenzie et Fruhbauer estiment que la différence du taux d'élimination chez les animaux sains et immunisés n'est pas frappante.

Lemaire dans sa thèse inaugurale (1907) compare l'élimination du sérum chez les enfants qui font des accidents sériques et chez ceux qui n'en font pas. « L'élimination du sérum de cheval de l'organisme de l'enfant est complète vers le 32^e jour, quand le sujet n'a pas eu d'accidents sériques. Si, à la suite de la sérothérapie, une manifestation cutanée ou douloureuse s'est produite, l'élimination du sérum de cheval est plus rapide. Elle se fait vers le 21^e jour quand l'accident sérique a été léger et ne s'est pas accompagné de précipitines, vers le 17^e jour quand il y a eu production de ces anticorps, auquel cas il y a toujours accidents intenses ». Enfin, lors de réinjection, constatant l'apparition d'accidents sériques précoces, accompagnés de la formation de précipitines dans le sérum sanguin, l'auteur laisse prévoir une élimination plus rapide du sérum, comme cela se passe dans les réinjections chez l'animal.

Park, Famulener et Banzhaf (1914) injectent à deux hommes une antitoxine concentrée et prati-

quent une réinjection deux mois après ; les courbes d'absorption dans le sang furent pratiquement identiques les 4 jours que dura l'expérience. Ils concluent que l'antitoxine injectée dans le traitement antidiphthérique n'est pas détruite ni diminuée de façon notable chez les réinjectés. Toutefois Park et Zingher (1914-1915) pratiquent une expérience analogue sur 150 enfants qui possédaient une réaction de Schick positive et constatent à l'aide de cette réaction que l'immunité passive est moindre au cours des réinjections. Mais Zinckermann injecte 1000 unités d'antitoxine à huit enfants et constate des différences énormes dans leur façon de réagir, le Schick redevenant positif du 7^e au 32^e jour après l'injection. Marfan (1915) estime que le sérum est moins efficace chez les sujets sensibilisés.

Netter en 1916 déclare au contraire que les injections de sérum antérieures ne nuisent en rien à un traitement antidiphthérique et Andrewes en 1923 adopte ses conclusions, qu'il n'est pas évident que les constatations faites chez les animaux puissent être appliquées à la sérothérapie humaine et qu'en réalité l'examen des faits amène cette conclusion que les injections antérieures ne réduisent pas la valeur thérapeutique des injections ultérieures d'antitoxine.

Longcope et Rackemann en 1918 déclarent qu'il y a une disparition rapide de l'antigène, après l'apparition d'anticorps dans la circulation ; que la maladie sérique pendant laquelle des anticorps se

font, est suivie rapidement de la disparition du sérum.

En 1931 Hooker et Follinsby utilisant l'immunisation passive locale de la peau, constatent que chez les sujets dont la peau réagit le plus fortement au sérum, l'immunité diminue le plus rapidement.

Tous ces auteurs recherchent l'existence des albumines étrangères à un moment donné après l'injection. Aucun d'eux ne se préoccupe du rythme avec lequel les variations se font. En 1929, Tuft critiquant les méthodes de désensibilisation suit le passage des albumines étrangères dans le sérum humain, après injection. « L'absorption du sérum de cheval que ce soit à la suite d'injection sous-cutanée ou intra-musculaire est lente, demandant au moins 15 à 18 heures pour que la plus grande partie soit absorbée ; après son passage dans la circulation, le taux du sérum de cheval reste stationnaire pendant trois ou quatre jours puis progressivement diminue, si bien qu'au bout de 60 jours on n'en trouve plus que des traces ». Ces résultats ne portent que sur l'étude de 3 cas où l'injection avait été faite avec du sérum de cheval normal et n'avait pas provoqué d'accidents sériques.

En résumé, bien que l'on ne constate aucune infériorité de la méthode sérothérapique (Netter, Andrewes), au cours des réinjections, on estime que l'immunité dure moins longtemps, que les albumines de cheval s'éliminent plus rapidement

chez les sujets sensibilisés au sérum, en particulier après la maladie sérique.

Aucun auteur à notre connaissance n'a cherché ni à suivre les variations du taux des albuminés de cheval dans l'organisme, en particulier dans le sérum sanguin, après une première injection (sauf Tuft) ; ni à les comparer suivant les différentes façons dont les sujets injectés auront réagi en présence des albumines étrangères (Intensité plus ou moins grande ou absence des accidents sériques).

Nous avons considéré les opinions des auteurs sur l'élimination du sérum au cours des réinjections, parce que les manifestations survenant chez les sujets réinjectés peuvent être rattachées au même état d'allergie sérique, qui existe au cours de la maladie sérique, après une première injection. (De Lavergne). La plus grande analogie doit exister entre les différentes réactions de l'organisme vis-à-vis de l'antigène pour lequel il est en état d'allergie.

B. — MISE EN ÉVIDENCE DES ALBUMINES DE CHEVAL DANS LE SÉRUM SANGUIN DE L'HOMME

La recherche des albumines de cheval dans le sérum sanguin de l'homme sera faite à l'aide d'un sérum de lapin anti-cheval.

Nos lapins ont reçu des injections intraveineuses dans les veines de l'oreille, de sérum de cheval normal, à raison de 1 $\frac{1}{2}$ cc. par kilo de poids d'animal, tous les 3 jours à cinq reprises, ou tous les 8 jours pendant 4 semaines. Huit jours après la dernière injection, les lapins sont saignés à la carotide. Leurs sérums sont mélangés afin d'avoir un sérum de pouvoir précipitant identique. Nous avons utilisé ainsi trois séries de sérum anti-cheval (premier groupe d'observations ; deuxième groupe : série A et série B).

1^o Le phénomène de floculation

Le sérum de lapin préparé comme nous venons de l'indiquer possède la propriété de donner en présence des albumines du sérum de cheval, une floculation, propriété physique que l'on expliqua

lorsqu'on la découvrit en disant que le sérum contenait des précipitines. Lemaire dans sa thèse définit ainsi les précipitines : « Dans le sérum de l'homme ou du lapin qui ont reçu une injection de sérum de cheval (immunisé ou non), une propriété particulière apparaît d'une façon constante chez le lapin, inconstante chez l'homme. Les albumines du sérum de l'homme ou du lapin précipitent en présence des albumines du sérum de cheval. Il s'est développé dans l'organisme de l'homme et du lapin une substance précipitogène, un anticorps précipitogène, une précipitine. Leurs sérums sont devenus des antisérums. »

Sérum de cheval et sérum anticheval mis en présence ne donnent lieu à une floculation *que s'ils sont mis en présence en proportion convenable*, Michaelis et Oppenheim en 1902 constatent qu'un excès d'antigène nuit à la précipitation.

Lemaire signalait dans sa thèse la nécessité de fixer des proportions définies d'antigène et d'anticorps. « Un précipité obtenu par superposition d'une petite quantité de sérum antidiphthérique de cheval et d'une grande quantité de sérum de lapin anticheval est soluble dans un excès de sérum de cheval ». Dans son travail, il mélange 1 volume de sérum de cheval antidiphthérique et 5 volumes de sérum anti-cheval.

En fait cette réaction suit les lois qui règlent la floculation. Bordet signale plus tard que l'excès

d'anticorps (précipitine) peut agir de façon analogue à l'excès d'antigène.

Fleischmann et Michaelis étudient cet aspect de la réaction antigène-anticorps et indiquent les lois suivantes :

a) Pour une quantité donnée de précipitogène, la masse de précipité est proportionnelle à la quantité de précipitine.

b) Si à une quantité donnée de précipitine on ajoute des quantités croissantes de précipitogène, la masse de précipité croît d'abord proportionnellement, puis décroît et tend vers zéro pour un certain excès de précipitogène. Ce phénomène est connu sous le nom de « phénomène de zone ».

c) Pour des quantités constantes des deux réactifs, la quantité de précipité obtenue est inversement proportionnelle au volume du liquide utilisé dans la réaction.

Rochaix, Le Boudellès, Brun et Chevallier étudiant le mécanisme du phénomène de zone dans la floculation spécifique entre sérums hétérogène (s. de cheval ; s. de lapin anti-cheval) montrent que le pH, la viscosité et la tension superficielle n'interviennent pas ; mais ils prétendent que le phénomène mettrait en jeu le complexe antigène-anticorps, l'électrolyte d'autre part et indiquent la loi suivante : « Pour des proportions données d'antigène et d'anticorps, et pour un volume donné de liquide, la quantité de précipité obtenue est fonction de la concentration de l'électrolyte

et, à concentration égale, de la valence du cation ».

La réaction de floculation de Ramon (1923) repose en quelque sorte sur le phénomène de zone. C'est un phénomène de zone lu dans le temps. Rappelons l'essentiel du mémoire de Ramon : « Dans un porte-tubes disposons une série de tubes à essai ; versons dans chacun d'eux 20 centimètres cubes d'une toxine diphtérique... et ajoutons dans ces tubes des quantités décroissantes d'un sérum antidiphtérique... Nous constatons que le liquide de plusieurs de ces tubes devient opalescent. Cette opalescence augmente graduellement et au bout d'un temps variable, elle se transforme peu à peu en flocons plus nets. Si on suit avec attention la marche de l'expérience on constate que la floculation apparaît dans un des tubes... Dans ce mélange qui flocule en premier lieu et qui se montre inoffensif pour les animaux, la toxine et l'antitoxine se sont mutuellement annihilées dans leurs effets ; il y a neutralisation ou mieux saturation réciproque aussi parfaite que possible des deux constituants du mélange : l'antigène et l'anticorps ».

Des quelques notions qui sont exposées ci-dessus nous déduisons les méthodes qui s'offrent pour rechercher un antigène ou un anticorps (le sérum de cheval ou les précipitines).

a) A une quantité fixe d'antigène, ou d'anti-

corps, ajouter des dilutions de plus en plus fortes de l'autre élément recherché. C'est la méthode que suit Tuft dans son étude sur le taux d'absorption du sérum de cheval après injection. Il ajoute à un volume de sérum de lapin anticheval un volume du sérum du malade ou de ses dilutions. Plus la dilution permettant d'obtenir une floculation est forte, plus le sérum du malade contient d'albumines de cheval.

β) A une quantité fixe d'antigène, ajouter des proportions variées d'anticorps et fixer la floculation initiale. C'est une application de la méthode de Ramon. Nous essaierons de l'employer dans cette étude.

γ) Mettre en présence des quantités déterminées et invariables d'antigène et d'anticorps l'un des deux ayant une valeur connue et d'après le moment où apparaît la floculation du mélange, déterminer le taux de l'autre.

Les recherches de l'antigène et de l'anticorps (précipitines) (sérum de cheval), seront effectuées dans le sérum sanguin des malades à différentes époques après l'injection de sérum de cheval.

2° Étude de la variation du taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin en recherchant la *floculation initiale* de ce sérum avec des proportions variées de sérum anticheval.

La même méthode permettra de rechercher les variations du taux des précipitines anticheval en

recherchant la floculation avec du sérum de cheval normal.

Nous utiliserons la remarque suivante : si l'on met en présence des quantités différentes d'antigène et d'anticorps, leur proportion restant la même, dans les mêmes conditions d'expérience, la floculation apparaît au bout du même temps.

Dans la réaction de floculation de Ramon, la quantité d'antigène est fixe. De l'observation que nous venons de faire, il résulte que nous pouvons également considérer des séries où la quantité d'antigène sera différente dans chaque tube. Si les quantités des solutions d'anticorps ajoutées à ces tubes varient en proportion correspondante, les résultats obtenus dans les différentes séries pourront être comparés entre eux.

Par exemple, dans des tubes identiques, plaçons des mélanges de sérum de lapin anticheval (anticorps) et de sérum de malade dans les proportions

$$\frac{\text{Sérum de lapin anticheval}}{\text{Sérum de malade}} \quad \frac{9}{1}, \quad \frac{8}{2}, \quad \frac{7}{3}, \quad \frac{6}{4}, \quad \frac{5}{5} \text{ (série 1)}$$

Chacun des mélanges, s'il doit donner une floculation la donnera, dans les mêmes conditions d'expérience, identique à celle des mélanges :

$$\frac{\text{Sérum de lapin anticheval}}{\text{Sérum de malade}} \quad \frac{135}{15}, \quad \frac{60}{15}, \quad \frac{35}{15}, \quad \frac{22,5}{15}, \quad \frac{15}{15} \text{ (série 2)}$$

Nous avons vérifié la vérité de ce fait.

Or dans ce dernier cas, selon Ramon, le mélange qui floculera le premier sera celui, où il y a la neu-

tralisation la plus forte de l'antigène par l'anticorps. Il en est donc de même dans la série 1.

En employant le même sérum de lapin anticheval, nous pouvons apprécier, dans différents sérums de malade, celui qui contient le plus d'albumines de cheval. Ce sera celui qui donnera la floculation initiale avec la quantité de sérum anti-cheval la plus forte.

Inversement en mettant en présence du sérum de malade avec du sérum de cheval, nous composerons la quantité de précipitines dans les différents sérums de malade.

Pour la recherche des albumines de cheval nous avons utilisé des séries de neuf tubes (identiques entre eux, rigoureusement propres) dans les proportions :

Sérum de lapin anticheval	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Sérum de malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9

et pour la recherche des précipitines, les sérums de neuf mélanges :

Sérum de cheval	9	8	7	6	5	4	3	2	1
Sérum de malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Nous indiquerons dès actuellement ce que sont les mélanges dans la proportion de 9 volumes de sérum anticheval pour 1 volume de sérum de malade ; de 1 volume de sérum de cheval pour 9 de sérum de malade qui nous ont donné le plus grand nombre de floculations initiales, parfois qui ont été

les seuls à flocler. Remarquons que Lemaire dans sa thèse utilise la proportion $\frac{\text{Sérum de cheval}}{\text{Sérum anticheval}} = \frac{1}{5}$, voisine de celle que nous indiquons comme ayant donné lieu le plus souvent à une flocculation.

L'étude de ces flocculations nous a permis de déceler les précipitines et d'en suivre les variations, chez la plupart des malades étudiés. Elle nous a permis de mettre en évidence la présence d'albumines de cheval dans ces sérums mais ne nous a donné que peu d'indications pour leurs variations. Excepté chez les malades suivis plus de quinze ou vingt jours après l'injection de sérum, la flocculation initiale se fait toujours pour 9 parties de sérum anticheval pour 1 partie de sérum de malade. Elle se fait d'autant plus tardivement que le sérum est recueilli plus tard après l'injection. Néanmoins les résultats obtenus ainsi ne peuvent être comparés entre eux.

3^o Étude des variations du taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin à l'aide du photomètre

Nous avons cherché une méthode qui nous permît en mettant en présence une quantité déterminée et toujours la même de l'antigène (sérum de malade, ou sérum de cheval) à une quantité également toujours identique d'anticorps (sérum anticheval ou sérum de malade), d'obtenir des résultats comparables entre eux. Cette méthode nous per-

mettra de rechercher les variations des albumines de cheval ainsi que celles des précipitines. La quantité d'antigène et d'anticorps à utiliser étant minime, pour chaque mesure dans le sérum de malade à un instant donné, permet de multiplier les mesures et de suivre de près les variations recherchées (taux des précipitines et des albumines de cheval). Il nous suffisait de faire appel à une méthode néphélométrique d'appréciation des floculations.

a) *Principe de l'emploi du photomètre.*

Considérons en effet une série de 15 tubes à floculation identiques, rigoureusement propres. Versons dans chacun d'eux $\frac{6^e}{10}$ de cc. de sérum de lapin anticheval. Ajoutons à chacun $\frac{4^e}{10}$ de cc. de dilutions de sérum de cheval dans l'eau physiologique, de taux progressivement décroissants : $\frac{1}{2}, \frac{1}{4}, \frac{1}{8}, \frac{1}{16} \dots$
 $\frac{1}{32.768}$. Agitons. Mettons à l'étuve à 37° chaque tube sitôt le mélange fait. Dès le mélange les tubes contenant les dilutions de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{512}$ se troublent. Suivons à l'œil nu l'augmentation de l'intensité de ces troubles. 42 minutes après le mélange, apparaît une floculation dans le tube $\frac{1}{32}$. 45 minutes plus tard, elle se produit dans les 4 tubes voisins $\frac{1}{8}, \frac{1}{16}, \frac{1}{32}, \frac{1}{64}$. 1 h. 10 plus tard les tubes de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{1024}$

ont floculé. Enfin 2 heures plus tard tous les tubes ont floculé.

Le mélange qui se rapproche le plus de la saturation complète de l'antigène et de l'anticorps est celui où l'on avait une solution de sérum de cheval à $\frac{32^e}{1}$. A partir de ce mélange, un excès d'antigène ou d'anticorps retarde la floculation, et d'autant plus que l'excès est plus grand.

Dans cette expérience nous avons apprécié à l'œil nu l'apparition du trouble dans les différents tubes. Ayons recours à la néphélémétrie. La méthode est bien connue. Nous ferons traverser les tubes dont nous voudrions apprécier le trouble c'est-à-dire la floculation par un rayon lumineux; nous comparerons l'intensité de ce faisceau après la traversée du tube avec celle du faisceau primitif (méthode d'absorption); on pourrait composer la lumière diffusée avec celle transmise (méthode de diffusion). Le dispositif technique dont nous ferons usage sera le photomètre de Vernes, Bricq, Yvon. Nous n'avons pas à en faire ici la description. Nous n'en rappellerons que sommairement le principe. Deux faisceaux lumineux, d'égale intensité, aboutissent dans une lunette d'observation où ils donnent deux plages lumineuses contiguës. Si l'on place sur le trajet d'un des faisceaux un liquide qui contient un précipité en suspension, il se produit une absorption de lumière qui est fonction du poids de ce précipité et qui se traduit dans la

lunette d'observation par une réduction de l'éclat de la plage correspondante ; un dispositif permet d'affaiblir l'autre faisceau, de façon à réduire l'éclat de la deuxième plage jusqu'à égalité avec la première. Ce dispositif affaiblisseur (compensateur) est un coin de gélatine fumée dont l'absorption croît avec l'épaisseur et dont le déplacement est réperé par une échelle. Les chiffres donnés par cette échelle seront proportionnés à l'intensité du trouble de la solution traversée.

Pour apprécier au photomètre l'intensité de la floculation dans chaque tube, nous faisons une lecture sitôt le mélange fait, puis à des temps fixés après le mélange. La différence des chiffres donnés par l'échelle (que nous appellerons indices optiques) nous fait connaître s'il y a floculation et quelle est son intensité, et la rapidité avec laquelle elle se produit.

Reprenons l'expérience faite précédemment et suivons au photomètre les floculations qui se font. Afin qu'elles se produisent plus lentement nous plaçons nos tubes au bain-marie à 25°. Les lectures 1 heure et 1 h. 1/2 après le mélange nous donnent les résultats suivants (cf. ci-dessous).

Taux de la dilution du sérum de cheval.	{	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{8}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{32}$	$\frac{1}{64}$	$\frac{1}{128}$	$\frac{1}{256}$	$\frac{1}{512}$	$\frac{1}{1024}$	$\frac{1}{2048}$	$\frac{1}{4096}$	$\frac{1}{8192}$	$\frac{1}{16384}$	$\frac{1}{32768}$
Lecture 1 ^h pl. tard.		68	69	75	77	79	42	23	21	20	15	14	13	10	7	4
Lecture 1 ^h 1/2	—	77	79	84	87	90	48	28	26	23	18	16	14	11	9	5

Il en résulte que possédant un antisérum fixe et des solutions de sérum nous pourrions déterminer le taux relatif des unes par rapport aux autres, à l'aide de cet antisérum. Il nous suffira de savoir que ces solutions ont toutes un taux ou supérieur ou inférieur à celle que donnerait une floculation initiale, mise en contact avec la même quantité d'antisérum dans la même proportion. En effet si nous considérons les valeurs des indices optiques indiqués ci-dessus, nous voyons qu'au bout d'une heure de bain-marie à 25° deux solutions donnent un indice 77 : la dilution $\frac{1}{16^e}$ et une dilution comprise entre $\frac{1}{32}$ et $\frac{64}{1}$.

b) *Recherche du taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin humain.*

Nous avons utilisé deux séries de sérum de lapin anticheval. Avec la 1^{re} série (A) nous avons utilisé la proportion :

$$\frac{\text{Sérum de malade}}{\text{Sérum anticheval}} = \frac{1}{9} \text{ (total 1 cc.)}$$

avec la 2^e série (B) la proportion : $\frac{2}{30}$ (total 1 cc. $\frac{6}{10}$).

Dans ces proportions les solutions de sérum de cheval donnant une floculation initiale avec chacun des deux sérums anticheval avaient un taux supérieur à $\frac{1}{50^e}$, taux qui ne peut être atteint que difficilement dans le sérum sanguin humain même

celui de l'enfant. Par conséquent tous les chiffres obtenus ne peuvent qu'indiquer la variation réelle du taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin.

Le sérum sanguin du malade est recueilli autant que possible avant toute injection de sérum de cheval, pendant la durée du traitement ; avant, pendant et après la maladie sérique, si elle a lieu.

Le sérum du malade et le sérum anticheval sont mis en présence dans des tubes à floculation rigoureusement propres, neutres et de calibres rigoureusement identiques. Nous faisons une lecture de l'indice optique dès le mélange fait. Nous plaçons au bain-marie à 25° et faisons la lecture deux heures plus tard pour la série A, 20 minutes plus tard pour la série B, où le sérum anticheval employé permettait d'obtenir une floculation plus rapide.

Y a-t-il un instant où la lecture de l'indice optique ait intérêt à être faite ? Il faut la faire avant que n'apparaisse dans l'un des tubes une floculation visible à l'œil nu. Jusqu'à ce moment les indices optiques des mélanges contenus dans les différents tubes d'une série augmentent de façon régulière. Nous avons vérifié ce fait en traçant les courbes obtenues avec les valeurs de ces indices, au bout d'une demi-heure, d'une heure, d'une heure et demie (série A) ; les courbes indiquent les mêmes variations. Avant la deuxième lecture de chaque tube, dès qu'il y a trouble, il faut agiter fortement le contenu de chaque tube afin de le rendre homogène.

Nous avons vérifié également que jamais aucune flocculation ne peut être obtenue en mettant en présence un sérum de lapin normal et le sérum d'un malade, à une date quelconque après l'injection de sérum de malade.

c) *Critique des résultats obtenus
à l'aide du photomètre.*

La critique essentielle que l'on peut adresser à cette méthode, c'est que les indices optiques n'augmentent pas proportionnellement aux taux d'antigène ou d'anticorps dans les milieux étudiés. Lorsque le taux double, l'indice augmente mais ne devient pas deux fois plus fort. Nous n'avons pas déterminé une échelle qui permet de déterminer à un moment donné le taux exact de l'antigène en circulation dans le sérum sanguin.

Nous ne pouvons déterminer un taux réel, absolu.

Comparant le taux de 2 éléments d'une série, nous constatons que la valeur de l'un d'eux est égale, supérieure ou inférieure à l'autre. Nous ne fixons que le taux relatif des différents éléments d'une série.

Faut-il en conclure que la courbe des valeurs de ces indices n'a pas d'intérêt pour étudier les variations de l'antigène ou de l'anticorps ? Non, car si elle ne traduit pas mathématiquement ces variations, elle varie dans le même sens. Par exemple,

un arrêt de l'élimination des albumines de cheval ou une élimination plus indiquée donneraient lieu à des courbes irrégulières, avec des plateaux ou des chutes brusques. Au contraire, si l'élimination se fait de façon progressive, avec un rythme régulier, les valeurs des indices de floculation se montreront de façon régulière, plus faibles et la courbe de ces valeurs traduira l'uniformité des variations étudiées.

De plus les différentes courbes que nous traçons seront faites en utilisant des sérums sanguins recueillis à des intervalles analogues ou identiques après l'introduction de sérum étranger, chez des malades ayant reçu des quantités de sérum voisines ou identiques, dans les mêmes conditions. Chez de tels malades, les indices de floculation, un temps identique après l'injection de sérum de cheval, seront comparables entre eux et les courbes tracées à l'aide de ces chiffres le seront également.

C. — RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE

Seules les études à l'aide du photomètre nous ont permis de suivre les variations du taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin des malades, et de les comparer suivant les manifestations pathologiques qu'avait entraînées l'injection de sérum de cheval.

Les 18 premières observations nous ont permis de nous rendre compte que le sérum survit aux accidents sériques, en quantité importante et que (obs. 18) une demi-heure après l'injection, suivie d'accidents précoces, on ne peut déceler d'albumines de cheval dans le sérum sanguin (dans ces observations nous avons par contre suivi les variations du taux des précipitines).

Les courbes des indices de flocculation des différents sérums des malades, avec le sérum de lapin anticheval ont été groupées sur deux planches (série A et série B). Leur examen permet à lui seul de donner les conclusions de cette étude. Elles traduisent en effet les variations du taux des albumines de cheval dans le sérum des malades.

Nous voyons que la période des accidents sériques n'est marquée par aucune variation dans le

rythme de l'élimination des albumines de cheval. Les courbes des sujets ayant reçu des quantités identiques ou analogues sont particulièrement démonstratives à cet égard. Le sujet Mo... Paul (obs. 12) a reçu 810 cc. de sérum comme le sujet Bu... Ernest (obs. 11). Le premier fait des accidents sériques tardifs (21^e et 22^e jour). Le premier, les fait en deux temps, précoces (le 3^e et 4^e jour), suivis d'une nouvelle poussée les 14^e et 15^e jour. A des temps identiques après l'injection de sérum, leurs sérums sanguins contiennent des quantités identiques ou très voisines d'albumines étrangères. Il en est de même pour les sujets Va... Marie-Louise (obs. 6) et Pe... Salomon (obs. 5), qui reçoivent chacun 230 cc. de sérum, et pour les sujets To... Jean (obs. 3) et Fr... Georgette (obs. 2) qui ont reçu 510 cc. de sérum.

Chez aucun des sujets étudiés, les courbes ne présentent d'irrégularités marquées (plateau ou chute), avant ou après la période d'accidents sériques. *Ceux-ci ne sont donc précédés ni suivis d'une variation importante du taux des albumines de cheval* : leur durée, ni leur gravité n'entraîne de modifications à cette élimination.

Les sujets qui n'ont pas présenté d'accidents sériques, Pa... Henri (obs. 10), Go... Pascal (obs. 13), Bo... Jeanne-Marie (obs. 17), présentent des courbes de même nature. L'élimination du sérum de cheval n'est ni accélérée ni ralentie chez eux.

Le sujet Bu... Ernest (obs. 11) après sa réin-

jection ne voit pas la quantité des albumines de cheval de son sérum sanguin diminuer plus rapidement qu'avant. Le sujet Sk... Jean (obs. 16) réinjecté alors que son sérum sanguin ne contenait plus d'albumine de cheval n'a pas vu celles-ci s'éliminer plus rapidement, malgré les accidents sériques précoces.

En résumé :

1^o L'existence de la maladie sérique n'entraîne aucune modification dans l'élimination des albumines de cheval. Aucune variation importante du taux des albumines de cheval ne se produit ni avant ni après ni pendant la durée de la maladie sérique.

2^o Dans deux cas de réinjection nous n'avons pas observé qu'il se fit une élimination plus rapide des albumines de cheval.

II

Les précipitines au cours de la maladie sérique

A. — HISTORIQUE

A partir des études classiques de Von Pirquet et Schick sur les accidents sériques (1903), un grand nombre de recherches sont faites sur les modifications apportées dans l'organisme par l'injection de sérum étranger. Ces propriétés nouvelles peuvent se mettre en évidence par des phénomènes physiques (floculation traduisant *in vitro* l'existence des précipitines) ou par des propriétés biologiques (expériences d'anaphylaxie passive par exemple).

La première modification du sérum qui frappa les auteurs fut la propriété de donner une floculation en présence de l'antigène (sérum de cheval), propriété physique que l'on traduisit en disant que le sérum contenait des précipitines. Nous avons déjà rapporté comment Lemaire dans sa thèse (1906) définit les précipitines : « Dans le sérum de l'homme ou du lapin qui ont reçu une injection de

sérum de cheval (immunisé ou non), une propriété particulière apparaît d'une manière constante chez le lapin, inconstante chez l'homme. Les albumines du sérum de l'homme ou du lapin précipitent en présence des albumines du sérum de cheval. Il s'est développé dans l'organisme de l'homme ou du lapin une substance précipitogène, un anticorps précipitogène, une précipitine. Leurs sérums sont devenus des antisérums. »

Hamburger et Moro ont été les premiers (1903) à étudier ces précipitines chez les enfants après traitement antidiphthérique. Ils trouvent qu'elles apparaissent pendant le cours de la maladie sérique et que à mesure que les précipitines augmentent de quantité dans le sang, l'antigène (sérum de cheval) diminue. Ils en déduisent que l'action des précipitines sur les albumines de cheval dans la circulation produit une substance toxique qui entraîne la maladie sérique. Von Pirquet et Schick ne se prononcent pas sur la relation qui existe entre l'apparition des précipitines et la maladie sérique. Lemaire dans sa thèse (1906-1907) confirme les résultats de Hamburger et Moro et indique en outre que les précipitines ne peuvent être mises en évidence s'il n'y a pas eu maladie sérique et précise le moment de leur apparition. « La précipitine apparaît ordinairement dans le sang des sujets atteints d'accidents sériques, les cinq jours qui suivent immédiatement l'érythème ou l'arthralgie. La production de précipitine et l'accident

sérique peuvent être simultanés. » Wells (1915) dans une étude des précipitines chez des enfants diphtériques traités par le sérum trouve que dans certains cas les précipitines apparaissent avant le début de la maladie sérique. Pendant le courant de la maladie sérique, les précipitines existent en faible quantité puis augmentent rapidement vers la fin de la maladie pour diminuer ensuite progressivement et disparaître. Weil (1916) fait des observations analogues.

Des « anticorps anaphylactiques » on trouve mention dans les observations isolées de Rosenau et Anderson, Anderson et Frost, Achard et Flandin ; Weil, qui démontrent que l'anaphylaxie au sérum de cheval peut être transmise passivement de l'homme au cobaye. Notovny et Schick toutefois ne peuvent mettre en évidence l'existence de ces anticorps que dans le sang de 2 sujets sur douze qui ont reçu des injections de sérum de cheval. Grysez et Bernard voient, au contraire, leurs expériences réussir avec du sang prélevé du 5^e au 243^e jour après injection de sérum de cheval.

Doerr et Russ, Doerr et Moldovan, Weil s'efforcent de montrer que les anticorps « précipitants » et « anaphylactiques » sont identiques, mais il est également prouvé par Doerr et Moldovan et par Weil que le sérum peut transmettre des propriétés anaphylactiques bien que ne contenant pas de précipitines et qu'il est nécessaire dans toute recherche sur l'apparition d'anticorps dans le sérum de tenir compte de ces deux réactions.

L'existence de réactions cutanées spécifiques pendant et après la maladie sérique a été trouvée par Hamburger et Pollak, Michiels et Cowie. Michiels trouve que ces réactions ne peuvent être que rarement obtenues pendant la maladie sérique bien qu'elles apparaissent peu après la fin de la maladie. Cowie en répétant des injections intradermiques de 0,5 cc. de sérum de cheval chez des enfants qui ont reçu du sérum de cheval antidiphtérique, obtient une réaction cutanée positive une fois le 4^e jour, les autres fois le 5^e et le 6^e jour après injection d'antitoxine. L'existence de ces réactions cutanées semble être indépendante de celles des précipitines.

Longcope et Rackemann dans le *Journal of Experimental Medicine* en 1918 reprennent l'étude des anticorps au cours de la maladie sérique. Leurs conclusions sont les suivantes :

1. L'injection de sérum de cheval à l'homme quel qu'en ait été la quantité est toujours suivie tôt ou tard par la formation d'une hypersensibilité cutanée aux injections ultérieures de sérum. L'existence de maladie sérique n'est pas nécessaire.

2. Le sérum sanguin de la majorité des malades qui ont des accidents consécutifs à une injection de sérum de cheval présente des anticorps « anaphylactiques » et « précipitants » vis-à-vis du sérum de cheval.

3. Les anticorps anaphylactiques et précipitants ne peuvent être décelés dans le sérum san-

guin des malades qui n'ont pas fait d'accidents sériques.

4. L'apparition des anticorps précède de peu la guérison de la maladie sérique.

5. L'apparition dans le sérum des anticorps du sérum de cheval entraîne une diminution rapide ou une disparition de l'antigène.

6. Il est probable que l'existence de ces anticorps dans la circulation est le résultat et non la cause de la maladie sérique. Leur présence sert à neutraliser ou détruire l'antigène et ainsi détermine la guérison de la maladie sérique.

Lumière essaie (1924) de créer une théorie de l'anaphylaxie en se basant sur ce phénomène de floculation constaté *in vitro* et en supposant qu'il existe *in vivo*, au cours de réinjections, ou dès que la sensibilisation s'est produite. « La protéine injectée secondairement, chez l'animal sensibilisé, donnera lieu à une floculation avec les humeurs de l'animal, floculation qui provoquera un choc caractéristique, à la condition expresse d'injecter rapidement dans les vaisseaux l'antigène sensibilisateur. » Le choc est en réalité un phénomène de défense. « Le degré de floculation correspond exactement au degré d'antitoxicité du sérum, à la valeur de son pouvoir protecteur contre la toxine. »

En 1929, Nattan-Larier, Gilbert-Dreyfus et Mme Gilbert-Dreyfus étudient le pouvoir précipitant du sérum humain à l'égard du sérum de cheval et concluent qu'il n'existe aucune relation entre

l'apparition des accidents sériques et l'existence d'une précipitine anticheval dans le sang des sujets traités par le sérum antidiphthérique. Lesné et Waitz avaient signalé quelque temps avant, une propriété spéciale du sérum des sujets ayant reçu une injection de sérum de cheval, d'agglutiner les hématies de bœuf ou de mouton. Cette propriété persisterait presque un an après l'injection.

Tuft et Ramsdell (1929) comparent l'apparition d'anticorps à la suite d'injection de sérum normal et de sérum antitoxique, chez des sujets ayant présenté des accidents sériques. Ils trouvent que, à la suite des injections de sérum normal, l'apparition dans l'organisme des anticorps de différentes espèces (précipitines, anticorps anaphylactiques, sensibilisation cutanée...) est ou inexistante, ou bien moindre qu'à la suite des injections de sérum antitoxique. Ils voient là un obstacle à faire jouer un rôle important à ces anticorps dans la pathogénie des accidents sériques.

En résumé, la presque unanimité des auteurs constate l'existence des précipitines, mais leur opinion varie quand ils veulent expliquer leur existence et établir un lien de cause à effet entre cette propriété physique du sérum et la maladie sérique.

B. — MISE EN ÉVIDENCE DES PRÉCIPITINES ANTICHEVAL DANS LE SÉRUM SANGUIN HUMAIN

Nous mettons en évidence les précipitines anticheval dans le sérum sanguin humain en le mettant en présence, en proportion convenable, avec du sérum de cheval normal. Il se produit une floculation, qui résulte de ce fait que nous plaçons en contact un sérum et son antisérum.

Les lois qui réalisent ce phénomène ont été exposées à propos de la recherche des albumines de cheval à l'aide du sérum de lapin anticheval.

Les procédés utilisés pour étudier les variations du taux des précipitines sont également ceux qui nous ont servi dans la première partie de cette étude.

1° Étude des variations du taux des précipitines anticheval dans le sérum humain en recherchant la *floculation initiale* de ce sérum avec des proportions variées de sérum de cheval.

Nous avons indiqué le principe et les détails de la technique dans la première partie de cette

étude. Nous cherchons pour chaque sérum de malade la floculation initiale dans une série de 9 tubes où le sérum de malade et le sérum de cheval se trouvent dans les proportions :

$$\frac{\text{Sérum de malade}}{\text{Sérum de cheval}} \quad \frac{1}{9}, \quad \frac{2}{8}, \quad \frac{3}{7}, \quad \frac{4}{6}, \quad \frac{5}{5}, \quad \frac{6}{4}, \quad \frac{7}{3}, \quad \frac{8}{2}, \quad \frac{9}{1}.$$

Plus le sérum de malade contient d'anticorps, plus la floculation initiale se fait avec une proportion moindre de sérum de cheval.

2° Étude de ces variations à l'aide du photomètre

De même que pour la recherche des variations de l'antigène (sérum de cheval), nous devons avoir toujours un excès d'anticorps, dans les mélanges étudiés, de même pour rechercher les anticorps, nous devons être assurés d'avoir un excès d'antigène.

Le principe et les détails de la méthode ont été exposés dans la première partie de ce travail.

Nous utilisons ici la proportion :

$$\frac{\text{Sérum de malade}}{\text{Sérum de cheval}} = \frac{7 \text{ volumes}}{3 \text{ volumes}} \quad (\text{volume total de 1 cc.}).$$

Pour que les résultats soient comparables entre eux il faut que jamais dans $\frac{7}{10}$ de cc. de sérum de malade il n'y ait une quantité d'antisérum susceptible de saturer plus de $\frac{3}{10}$ de cc. de sérum de cheval. Pour le contrôler avec chaque sérum de

malade nous serons obligés de pratiquer 3 séries de floculations dans les proportions :

$$\frac{\text{Sérum de malade}}{\text{Sérum de cheval}} = \frac{8}{2}, \frac{7}{3}, \frac{6}{4}.$$

Les courbes obtenues dans ces 3 séries peuvent être de même sens. Chacune d'elles traduit la variation exacte du phénomène, ou bien elles ne sont pas de même sens. C'est celle où il a existé toujours un excès d'antigène $\left(\frac{6}{4}\right)$, qui est exacte.

Si la quantité d'anticorps produite au cours de la maladie sérique est faible et ne se mettrait en évidence qu'avec un excès important de sérum de malade, nous voyons que l'existence faible mais réelle de l'anticorps nous échappera dans cette étude.

Dans les observations que nous rapportons, nous indiquons les valeurs des indices de floculation dans une seule série, celle qui, d'après ce que nous venons de dire, traduit la variation exacte du taux de l'anticorps.

C. — RÉSULTATS DE CETTE ÉTUDE

1^o Parmi les 18 sujets que nous étudions dans notre premier groupe d'observations,

5 ne présentent pas de maladie sérique (obs. 12, 13, 14, 15 et 17).

12 sont atteints de maladie sérique ; 4 présentent des accidents bénins (9, 10, 11 et 16), les autres font des manifestations sériques importantes.

1 présente des accidents immédiats.

5 fois sur 8 dans les manifestations sériques sévères, les précipitines se montrent abondantes, deux fois elles existent mais de façon peu intense ; 1 fois on ne peut pas les mettre en évidence.

Dans les manifestations bénignes, 2 fois elles existent en quantité importante ; une fois, en faible quantité ; une fois on ne les décèle pas.

3 fois sur 5 quand il n'y a pas eu de maladie sérique, on ne trouve pas de précipitines ; 2 fois on les a décelées en faible quantité à une époque tardive.

Ni avant, ni pendant des accidents immédiats de réinjection (obs. 18), on n'a décelé de précipitines dans le sérum du sujet Mosc...

Les précipitines apparaissent généralement au

début de la maladie sérique (obs. 1, 9), augmentent pendant celle-ci puis diminuent après sa disparition (obs. 1, 5, 9, 10, 11).

Les albumines de cheval coexistent pendant et après la maladie sérique avec les précipitines. Dans deux observations les précipitines disparaissent avant la disparition du sérum de cheval (obs. 4 et 11).

2^o Dans 10 autres observations le sérum sanguin des sujets a été étudié à l'aide du photomètre. Nous avons indiqué les valeurs qui permettraient de tracer les courbes des variations des précipitines dans ces observations (2^e groupe d'observations ; n^{os} 1, 2, 6, 7, 8, 9, 11, 15, 16, 19).

Elles confirment les résultats que nous avons trouvés ci-dessus.

Dans 7 observations sur 9 (6, 7, 8, 9, 11, 15 et 16) les précipitines apparaissent au moment de la maladie sérique, augmentent jusqu'à la fin de la maladie, puis diminuent. Dans une observation (obs. 2) elles apparaissent longtemps après les accidents sériques. Dans une autre (obs. 9), elles n'existent pas. Dans une observation où les accidents sériques ont été sévères (méningite cérébrospinale, obs. 7), leur quantité a été importante, ainsi qu'à la suite d'une réinjection (Obs. 16). Mais dans l'obs. 1, si la maladie sérique a été des plus sévère, elle ne fut pas très marquée. Leur quantité ne semble pas proportionnelle à l'intensité de la maladie sérique. Elles semblent comme les autres anti-

corps n'être qu'un témoin des manifestations sériques, d'ailleurs inconstant (obs. 19), disparaissant parfois après celles-ci, pour réapparaître au cours d'une nouvelle poussée sérique (obs. 11):

OBSERVATIONS

Premier groupe d'observations

Les observations qui suivent sont celles où nous avons recherché la floculation initiale du sérum des malades avec des proportions variées de sérum anticheval et de sérum de cheval.

Nous indiquons d'abord les particularités cliniques et avons groupé ensuite les résultats donnés par les floculations, en des tableaux où les croix indiquent qu'il s'est fait une floculation, les croix soulignées indiquent la floculation initiale.

OBSERVATION 1.

Mo... Philippe, 14 ans, est hospitalisé le 10 mars à l'hôpital Pasteur pour diphtérie sévère. Avait reçu 60 cc. de sérum le 9. Reçoit 100 cc. le 10 et 60 cc. le 11, soit 220 cc. au total.

Maladie sérique du 17 mars au 23 mars, classique dans ses symptômes, arthralgies et température à 39° pendant toute la durée de l'éruption sérique.

Le sérum du malade est prélevé les 14, 17, 23, 25 et 30 mars.

Les précipitines apparues au début de la maladie sérique augmentent à la fin de celle-ci puis diminuent et coexistent avec les albumines de cheval dans le sérum du malade après la guérison des manifestations sériques.

OBSERVATION 2.

Fo... Solange, 18 ans, entre pour angine phlegmoneuse bilatérale le 20 janvier à l'hôpital Pasteur. Elle reçoit 80 cc. de sérum antidiphtérique le jour de son entrée par crainte d'une association diphtérique.

Accidents sériques moins intenses du 26 au 30. Eruption urticarienne. Arthralgies. Le 28 au matin gêne respiratoire intense passagère due vraisemblablement à un œdème de la glotte transitoire.

Le sérum de la malade est recueilli le 27 janvier et le 2 février.

On y trouve une quantité importante de précipitines coexistant avec des albumines de cheval.

OBSERVATION 3.

Dr... Georges, 28 ans, entre le 7 janvier à l'hôpital Pasteur, pour une diphtérie d'intensité moyenne traitée au 3^e jour : fausses membranes sur la luette et l'amygdale gauche. Adénopathies bilatérales. Reçoit 60 cc. sérum antidiphtérique le 7, 80 cc. le 8, 40 cc. le 9 et 40 cc. le 11, soit 200 cc. au total.

Le 10 et le 11, éruption sérique précoce : urticaire.

Du 15 au 18, maladie sérique sévère avec fièvre qui

atteint 40°, arthralgies, éruption. La température redevient normale le 20. Le malade quitte l'hôpital le 25.

Le sérum est recueilli le 8, le 11 et le 18 janvier.

Les précipitines ont apparu au cours de la première poussée sérique ; et existaient en plus grande quantité le 11 que le 18 janvier. Les albumines de cheval coexistent avec les précipitines.

OBSERVATION 4.

Flo... Ginette. Entre le 1^{er} mars à l'hôpital des Enfants-Malades pour Croup. Est tubée. Reçoit du 1^{er} au 7 mars, 270 cc. de sérum antidiphtérique.

Accidents sériques intenses du 10 au 18 mars, éruptions urticarienne et morbilliforme très prononcées, température élevée, aux environs de 40° du 12 au 17.

Le sérum sanguin est étudié les 3, 11, 19, 23 et 29 mars

Les précipitines sont absentes le 3, 11 et 29 mars. Le 19 elles sont plus abondantes que le 23. Malgré une maladie sérique intense, le sérum de la malade donne une faible floculation avec le sérum de cheval.

Les albumines de cheval existent dans tous les sérums sanguins étudiés.

OBSERVATION 5.

Bo... Henriette, âgée de 32 ans, entre le 1^{er} mars à l'hôpital Pasteur pour diphtérie légère. Reçoit 60 cc. de sérum le 1^{er} et le 2 mars. Avait déjà reçu du sérum au cours d'une angine deux ans auparavant. Une heure après la première injection (précédée elle-même d'une injection désensibilisante), urticaire généralisé qui persiste deux

heures ; pas d'autres manifestations, la 2^e injection le lendemain est supportée sans incidents.

Eruption sérique précoce le 6 mars. Arthralgies. Le 7 et le 8, vomissements. Le 7, œdème de la glotte avec crise d'asphyxie passagère. Le 8, diarrhée. Le 9, douleurs abdominales et diarrhée. Les arthralgies persistent. Le 10, la malade est guérie. La température anormale les 6, 7 et 8 est redevenue normale dès le 9.

L'étude sérum recueilli les 7, 10 et 17, montre que les précipitines ont été peu abondantes, leur quantité maximum est dans le sérum du 10, jour de la fin de la maladie sérique. Les albumines de cheval sont mises en évidence dans les sérums. Le sérum a été également recueilli le 1^{er} Mars à l'entrée avant la sérothérapie et a montré l'absence de floculations.

OBSERVATION 6.

Leg... Claude, 3 ans 1/2, entre le 2 janvier à l'hôpital des Enfants-Malades pour diphtérie, reçoit 170 cc. de sérum du 2 au 7 janvier, fait une éruption sérique intense du 6 au 12 janvier. La température se prolonge jusqu'au 19 janvier.

Le sérum sanguin du malade le 18 janvier contient une forte quantité de précipitines. On y trouve des albumines de cheval.

OBSERVATION 7.

Mi... Huguette, 9 ans, entre le 21 janvier à l'hôpital des Enfants-Malades pour diphtérie grave traitée au 8^e jour. Reçoit du 21 au 29 janvier, 500 cc. de sérum antidiphtérique dont 60 intraveineux les 3 premiers jours. Du 29 jan-

vier au 1^{er} février, accidents sériques, température à 40° le 30 au matin, éruption morbilliforme, arthralgies. Le 10 et le 11 février, deuxième poussée sérique. Le 22 février, paralysie du voile et paralysie oculaire. Le 6 mars, apparition de signes méningés. La température s'élève à 39°. La ponction lombaire permet de retirer un liquide louche où l'on trouve du streptocoque. Du 7 au 13, méningite. Le 13, mort. Reçoit du 7 au 13, 230 cc. de sérum anti-streptococcique intrarachidien et 100 cc. sous-cutané et intramusculaire. Aucun accident sérique ne suit cette réinjection.

Le sérum de la malade a été étudié les 1^{er}, 5, 8 et 25 février, le 1^{er} et le 10 mars.

Les précipitines existant dès la première poussée sérique ont augmenté après la fin de la maladie sérique jusqu'au 25 février, puis diminué, et la réinjection de sérum n'a pas entraîné leur disparition.

Les albumines de cheval diminuèrent progressivement de quantité dans le sérum de la malade.

OBSERVATION 8.

Pech... Salomon, âgé de 6 ans, entre le 11 mars à l'hôpital des Enfants-Malades pour diphtérie de gravité moyenne. Reçoit du 11 au 16 mars, 230 cc. de sérum. Du 19 au 22, éruption sérique avec fièvre qui ne devient normale que le 27.

Le sérum sanguin est recueilli le 14, 17, 18, 22, et 30. On n'y décèle pas la présence de précipitines. Les albumines de cheval sont décelées facilement.

OBSERVATION 9.

Sen... Alexandre, 7 ans 1/2, entre le 9 février à l'hôpital des Enfants-Malades pour diphtérie. Reçoit du 9 au 15, 210 cc. de sérum antidiphtérique. Du 16 au 18, éruption sérique sans fièvre.

Le sang du malade est recueilli les 14, 16, 18, et 26 février. Les précipitines apparues le 16 augmentent le 18 puis diminuent. On met en évidence la présence d'albumines de cheval.

OBSERVATION 10.

Gu... Jacques, 9 ans 1/2, croup tubé, reçoit du 2 janvier jour de son entrée à l'hôpital des Enfants-Malades, au 7 janvier, 440 cc. de sérum antidiphtérique. Eruption sérieuse légère sans température du 8 au 11.

Le sang est recueilli le 11 et 15. Présence importante de précipitines qui diminuent après la fin de la maladie sérique. Coexistence des albumines de cheval.

OBSERVATION 11.

Lel... Marcel, 14 ans, entre le 22 février à l'hôpital des Enfants-Malades pour diphtérie. Reçoit 110 cc. de sérum du 22 au 25 février. Eruption urticarienne le 3 mars sans température.

Le sérum sanguin est étudié le 26 février, les 1, 3, 8, et 11 mars.

Les précipitines sont apparues avant l'apparition clinique de la maladie sérique et lui survivent 10 jours, mais

en faible quantité. Les albumines de cheval persistent après la disparition des précipitines.

OBSERVATION 12.

Gic... Madeleine, 6 ans, entre pour diphtérie bénigne à l'hôpital des Enfants-Malades et reçoit du 5 au 10 mars, 120 cc. de sérum antidiphérique, pas d'éruption sérique. Poussée thermique à 39°5 le 14. Le 16 la température est redevenue normale.

On ne trouve pas de précipitines dans le sérum de cette malade étudié les 5, 7, 14, 19 et 24 mars. Les albumines de cheval sont décelées dans tous ces sérums.

OBSERVATION 13.

Du... Maurice, 9 ans, est admis le 16 janvier pour paralysie du voile à l'hôpital des Enfants-Malades. Avait eu une angine non traitée en décembre 1931. Reçoit du 16 au 20 janvier, 230 cc. de sérum antidiphérique. Pas d'éruption sérique ni d'arthralgie, mais poussée thermique à 39° le 26 et température anormale autour de 38° depuis l'injection de sérum jusqu'au 29 janvier.

Le sang est recueilli le 26 et le 29 et on y trouve des précipitines en quantité importante. Les albumines de cheval sont décelées dans ces sérums sanguins.

OBSERVATION 14.

Led... Viviane, 11 ans, vaccinée contre la diphtérie, est admise à l'hôpital Pasteur le 9 janvier cinq jours après le début de la maladie: Angine sévère. Reçoit du 9 au 13,

260 cc. de sérum antidiphtérique. Pas de paralysie précoce ni secondaire. Reste porteur de germes jusqu'en février. N'a jamais présenté de manifestations sériques.

Le sang est recueilli le 9 avant toute sérothérapie, les 13, 18, 29 janvier et le 8 février. On n'y décèle pas la présence de précipitines ; on y met en évidence toujours les albumines de cheval.

OBSERVATIONS 15.

Lam... Pierre, 8 ans, entre à l'hôpital Pasteur pour scarlatine sévère avec angine à fausses membranes très développées. Adénopathies cervicales précoces importantes. Bruit de galop.

Reçoit le 2 février malgré prélèvement négatif 100 cc. de sérum antidiphtérique et 100 cc. de sérum antiscarlatineux.

Ne fait jamais d'accidents sériques.

Le sang est recueilli les 2, 4, 11, 17, 23 février, 1^{er} et 5 mars.

Les précipitines existent le 17 février en quantité importante. Elles existent encore le 1^{er} et le 5 Mars. Les albumines de cheval sont mises en évidence dans chacun de ces sérums.

OBSERVATION 16.

Via... Raymond, 8 ans, a présenté une angine à fausses membranes chez lui huit jours avant son hospitalisation, conserve un coriza sanguinolent qui l'amène à consulter et fait porter le diagnostic rétrospectif de diphtérie. Reçoit du 9 au 15 mars, 250 cc. de sérum antidiphtérique. Présente une température anormale autour de 38° du 14 au

19 mars et une éruption urticarienne d'un jour le 16 mars.

Le 27 mars s'installe une paralysie du voile suivie de paralysie oculaire le 5 avril. On pratique une réinjection de 50 cc. de sérum du 30 mars au 2 avril avec désensibilisation par la méthode de Besredka. Aucune manifestation sérique ne suit cette réinjection.

Le sérum du malade est recueilli les 14, 18, 23, et 29 mars, les 1^{er}, 5 et 14 avril. On n'y décèle pas de précipitines; on y met en évidence les albumines de cheval.

OBSERVATION 17.

Mor... Rachel, 8 ans, entre pour diphtérie très grave, le 28 janvier, à l'hôpital des Enfants-Malades. Reçoit du 28 janvier au 4 février 550 cc. de sérum antidiphtérique, dont 60 intraveineux les 3 premiers jours. Paralysie du voile le 10 février qui s'atténue progressivement.

Pas d'accidents sériques.

Pas de précipitines dans le sérum sanguin recueilli les 1^{er}, 5, 15, 24, 26 février, le 1^{er} et le 11 mars.

Les albumines de cheval sont décelées dans ces sérums.

OBSERVATION 18.

Mosc... Ephraïm, 23 ans, entre le 8 février à l'hôpital Pasteur pour diphtérie. Du sang est recueilli avant toute injection de sérum. Le malade ne signale pas, malgré interrogatoire, qu'il a reçu une injection de sérum antitétanique 6 mois auparavant. On injecte 40 cc. de sérum antidiphtérique. 40 minutes après l'injection apparaît une éruption urticarienne intense accompagnée de frissons, état syncope, pouls petit, incomptable, nausées et vomissements.

Une prise de sang est faite pendant ces accidents. Deux heures plus tard tous les symptômes ont disparu. Le lendemain, il reçoit 60 cc. de sérum sans incident. Il ne fait pas de maladie sérique.

La recherche des précipitines et des albumines de cheval effectuée dans les sérums recueillis avant et au cours des accidents immédiats reste négative.

Sérum du malade	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5
Sérum de cheval	$\frac{1}{9}$	$\frac{2}{8}$	$\frac{3}{7}$	$\frac{4}{6}$	$\frac{5}{5}$	$\frac{6}{4}$	$\frac{7}{3}$	$\frac{8}{2}$	$\frac{9}{1}$	$\frac{1}{9}$	$\frac{2}{8}$	$\frac{3}{7}$	$\frac{4}{6}$	$\frac{5}{5}$
Obs. 1 (Mo. Philippe) A. S. du 17 au 23 mars.														
Sérum du 14 mars														
— 17 mars		+	+	+	+	+	+	0	0	±	±	±	±	±
— 23 mars			+	+	+	±	+	+	±	±	±	±	±	±
— 25 mars		0	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	±
— 30 mars			0	0	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±
Obs. 2. (Fo... Solange). A. S. du 26 au 30 janvier.														
Sérum du 27 janvier	0	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±
— 2 février	+	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Obs. 3. (Dr... Georges). A. S. 10 et 11, 15 au 18 janvier.														
Sérum du 8 janvier														
— 14 janvier	0	+	+	+	±	±	±	±	0	±	±	±	±	±
— 18 janvier	0	0	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±
Obs. 4. (Fo... Ginette). A. S. du 10 au 18 mars.														
Sérum du 3 et 11 mars														
— 19 mars							+	+	0	±	±	±	±	±
— 23 mars							0	+	±	±	±	±	±	±
— 29 mars							0	+	0	±	±	±	±	±
Obs. 5. (Bo... Henriette). A. S. du 6 au 10 mars.														
Sérum du 1 ^{er} mars							0	+	0	0	±	±	±	±
— 7 mars					0	+	0	+	±	±	±	±	±	±
— 10 mars						0	±	+	±	±	±	±	±	±
— 17 mars						0	+	+	±	±	±	±	±	±

Sérum de malade	1	8	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5
Sérum de cheval	9	8	7	6	5	4	3	2	1	9	8	7	6	5
Obs. 12. (Gic... Madeleine). Pas d'A. S.									0	±				
Sér. du 5, 7, 14, 19, 24 mars														
Obs. 13 (Du... Maurice). Pas d'A. S.			0	+ 0	+ 0	+	+	± ±	+	±	±			
Sérum du 26 mars				0	+	+	+	+		±	±			
— 29 mars														
Obs. 14. (Led. Viviane). Pas d'A. S.														
Sér. du 9, 13, 18, 29 janv. et 8 fév.									0	±				
Obs. 15. (Lam... Pierre). Pas d'A. S.														
Sér. du 2, 4, 11 février									0	±	±			
— 17 février ..			0	+ 0	+	+	± ±	+	+	±	±			
Sérum du 23 février ..					+	0	+	+	+	±	±			
— 1 ^{er} et 5 mars									0		±			
Obs. 16. (Via... Raymond). A. S. le 16 mars.														
Sérums du 14, 18, 23, 29 mars									0	±	±			
— 1 ^{er} , 5 avril...									0					
— 14 avril									0			±		
Obs. 17. (Mor... Rachel). Pas d'A. S.														
Sérums du 1 ^{er} , 5, 15, 26 fév.									0	±	±			
Sérum du 1 ^{er} mars ...									0					
— 11 mars									0			±		
Obs. 18. (Mosc... Ephraïm).														
Sérum du 8 février ...									0	0				

Deuxième groupe d'observations

Dans ces observations l'étude du sérum de malades a été faite à l'aide du photomètre.

Série A. — La 2^e lecture des indices de flocculation est faite après un séjour des tubes de deux heures au bain-marie à 25°. On met en présence un volume de sérum de malade et 9 volumes de sérum anticheval.

OBSERVATION 1.

Mau... Geneviève, 18 ans, entre à l'hôpital Pasteur le 15 avril 1932 pour angine phlegmoneuse ayant débuté le 8 avril. On envisage une association diphtérique et on injecte 80 cc. de sérum antidiphtérique. Le 19 et le 20 avril, après échec du propidon, on injecte 80 cc. de sérum anti-streptococcique. Les jours suivants évacuation des abcès.

Le 22 avril début des accidents sériques, qui se prolongeront jusqu'au 7 mai : éruption urticarienne et morbiliforme, température à 39°7. La température se maintiendra en plateau régulier autour de 39° jusqu'au 4 mai.

Du 22 au 1^{er} mai : éruptions et arthralgies. Pendant toute la durée de la maladie sérique : diarrhée. A partir du 27 avril jusqu'au 6 mai : torpeur, qui fait penser à un état typhoïde ; une hémoculture pratiquée reste négative ; une ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien normal. Le 29 avril on constate un souffle expiratoire à la base droite et une submatité ; le 3 mai une ponction permet de retirer un liquide citrin clair. Rivalta

négatif dont l'examen cytologique montre la présence de lymphocytes (50 %), de cellules endothéliales isolées (40 %) et d'hématies (10 %). L'inoculation de 10 cc. du liquide au cobaye ne le tuberculise pas.

Le 20 avril le poids de la malade est de 50 kgr.600 ; le 27, de 53,5, le 4 mai de 50,400 et le 11 mai de 47,500. Donc il y eut une phase d'œdème incontestable, qui ne se manifesta par aucun œdème des téguments ni malléolaire. L'examen des urines n'a jamais montré la présence d'albumine. Aucun trouble cardiaque n'a été décelé.

Le sérum-sanguin de la malade a été recueilli les 4, 8, 12 et 17 mai. Les indices de floculation ont été les suivants en présence de sérum anticheval :

Sérum du 4.....	10
— 12 et 17 mai	0
— 8.....	6

en présence du sérum de cheval :

Sérum du 4 mai	14
— 8 mai	12
— 12 mai	10
— 17 mai	4

OBSERVATION 2.

Fr... Georgette, 10 ans, vaccinée pour l'anatoxine, entre aux Enfants-Malades le 30 avril pour diphtérie grave, au 2^e jour de maladie, mais avec fausses membranes très étendues, jetage nasal, cou proconsulaire, pâleur intense. Le 5 mai paralysie du voile précoc.

Reçoit 510 cc. de sérum, 120 les trois premiers jours, dont 20 intraveineux et 210 du 4 au 8 mai.

Le 5 et le 6 mai, éruption sérique généralisée sans tem-

pérature. Le 7 mai poussée thermique à 39°. A partir du 7, la température reste normale.

Le 21 mai apparaît une paralysie oculaire ; le 28 mai une paralysie des membres inférieurs ; le 30 mai, la paralysie du voile qui s'était atténuée réapparaît plus intense. Le 9 juin l'enfant est prise de troubles cardiaques et respiratoires ; elle meurt en syncope le 10 juin.

Le sérum sanguin a été recueilli les 14, 18, 25 mai, le 1^{er} et le 7 juin.

Les indices optiques des floculations ont été les suivants.

en présence de sérum anticheval :

Sérum du 14 mai	89
— 18 mai	70
— 25 mai	48
— 1 ^{er} juin	20
— 7 juin	5

en présence de sérum de cheval :

Sérums du 14, 18 et 25 mai	0
— 1 ^{er} juin	10
— 7 juin	20

OBSERVATION 3.

Ts... Jean, 5 ans, entre aux Enfants-Malades le 22 avril pour diphtérie grave. Reçoit 510 cc. de sérum du 22 au 29 août dont 300 les 3 premiers jours. Le 28 avril les fausses membranes sont tombées.

L'enfant présente une albuminurie marquée du 28 avril au 10 mai, une otite bilatérale le 12 mai. La température reste irrégulière jusqu'au 10 mai avec un crochet à 40° le 4 mai. Il fait une éruption sérique sans température

les 24, 25 et 28 avril. Les 22 et 23 mai, nouvelle éruption urticarienne étendue à tout le corps, sans température. L'enfant quitte l'hôpital le 23 juin.

Les indices optiques des floculations avec le sérum anticheval ont été :

Sérum du 3 mai	93
— 9 mai	70
— 14 mai	48
— 23 mai	21
— 7 juin.....	0

Nous n'avons pas recherché l'existence des précipitines dans cette observation.

L'étude comparée des 2 observations ci-dessus où le sérum sanguin a été recueilli du 10^e jour au 45^e jour après l'injection d'une même quantité de sérum de cheval, et où les accidents sériques, légers dans les deux cas sont survenus à des moments différents après la date d'injection, permettrait de constater une identité presque absolue des deux courbes tracées avec les valeurs des indices optiques. Le taux des albumines de cheval dans les 2 cas a donc diminué de façon presque identique (les 2 courbes n'ont pas été tracées sur les schémas joints aux observations).

OBSERVATION 4.

Ra... Paulette, 9 ans, entre aux Enfants-Malades le 16 mai pour diphtérie de gravité moyenne. Reçoit 270 cc. de sérum du 16 au 21 mai. Du 25 au 27, accidents sériques : éruption urticarienne et morbilliforme, ascension thermique à 40° le 26. L'enfant quitte le service, guérie, le 4 juin.

Valeurs des indices optiques des floculations avec le sérum anticheval :

Sérum du 21 mai	95
— 23 mai	90
— 25 mai	82
— 27 mai	70
— 28 mai	63
— 31 mai	55
— 3 juin	47

L'existence des précipitines n'a pas été recherchée.

OBSERVATION 5.

Pe... Salomon, (Obs. déjà citée, n° 8 page 55).

Valeurs des indices optiques des floculations avec le
sérum anti cheval :

Sérum du 17.....	65
— 18.....	57
— 22.....	41
— 30.....	48

OBSERVATION 6.

Va... Marie Louise, est admise le 12 avril 1932 à l'hôpital des Enfants-Malades pour croup sans angine. Reçoit du 12 au 17 avril 230 cc. de sérum antidiphtérique. Du 17 au 21 éruption sérique avec poussée thermique à 38°5 le 19 avril. Du 20 au 26 avril albuminurie. Quitte l'hôpital le 30 avril.

Valeur des indices optiques des floculations avec le
sérum anti cheval.

Sérum du 14 avril	47
— 17 avril	73
— 19 avril	60
— 22 avril	48
— 25 avril	31

Valeur des indices de floculation avec le sérum de cheval

Sérum du 14 avril	0
— 17 avril	10
— 19 avril	10
— 22 avril	17
— 25 avril	14

OBSERVATION 7.

Pen... Jacques, âgé de 46 ans, est hospitalisé le 18 mai à l'hôpital Pasteur pour méningite cérébro-spinale. Il reçoit le 18 mai 60 cc. de sérum antiméningococcique intrarachidien ; 40 cc, les 19, 20 et 21 mai et 40 cc. sous-cutané le 21 mai. Eruption sérique intense du 26 au 30 avec arthralgies très douloureuses et reprise de la céphalée, la ponction lombaire montrant un liquide limpide. Le malade quitte l'hôpital guéri le 10 juin.

Valeur des indices optiques de floculation avec le sérum anti cheval :

Sérum du 21 mai	64
— 24 mai	46
— 26 mai	27
— 28 mai	18
— 30 mai	16
— 8 juin	12

Valeur des indices avec le sérum de cheval.

Sérum du 21 mai	0
— 24 mai	0
— 26 mai	22
— 28 mai	105
— 30 mai	114
— 8 juin	65

OBSERVATION 8.

Bru... Irène âgée de 6 ans est admise pour Croup le 21 avril à l'hôpital des Enfants-Malades. Tubée du 21 au 26 avril. Pas d'angine ni de coryza. Reçoit 210 cc. de sérum du 21 au 25 avril. Eruption sérique sans température le 2 et le 3 mai. Quitte le service le 7 mai.

Indice optique des floculations avec le sérum anti cheval.

Sérum du 27 avril	60
— 30 avril	53
— 3 mai	36
— 9 mai	24

Indice optique avec le sérum de cheval :

Sérum du 27 avril	0
— 30 avril	0
— 3 mai	20
— 9 mai	5

OBSERVATION 9.

Ri... Henri, âgé de 11 ans entre dans le service de diph-térie le 25 avril pour paralysie du voile. Avait présenté une angine non traitée au début de mars. La voix est nasonnée depuis le 15 avril. L'enfant reçoit du 26 au 30 avril, 170 cc. de sérum antidiphtérique. Le 4 et le 5 mai éruption sé-rique sans fièvre. Poussée thermique à 38°8 les 9 et 10 mai. Quitte l'hôpital le 19 mai.

Indice optique des floculations que le sérum anti cheval :

Sérum du 26 avril (avant tout traitement).	0
— 27 avril	23
— 30 avril	61
— 4 mai	47
— 7 mai	28
— 9 mai	16

Indice optique des floculations avec le sérum de cheval :

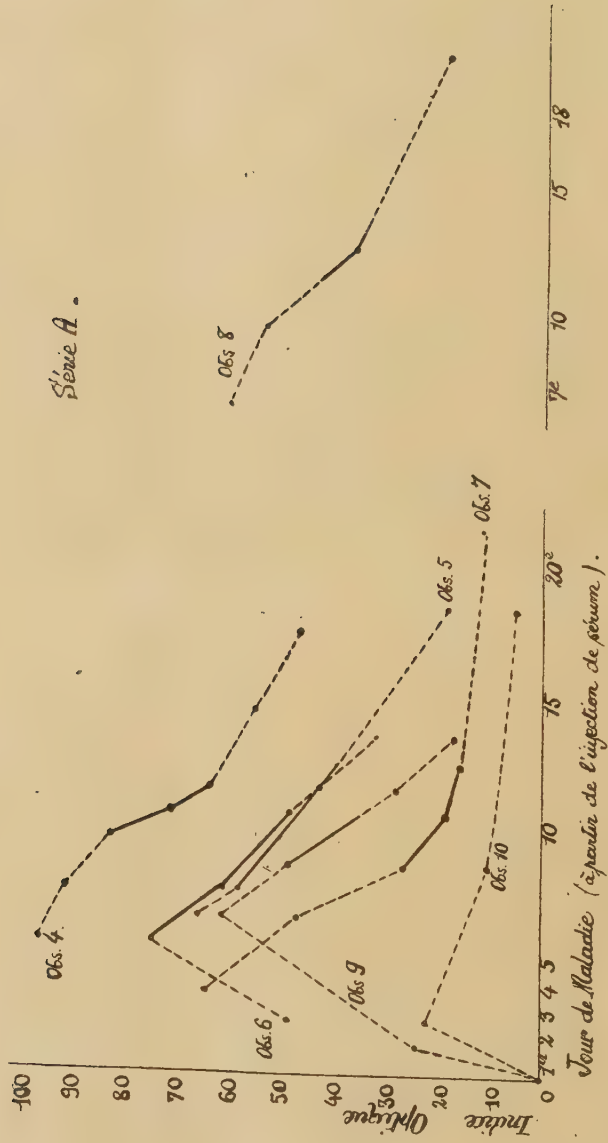
Sérum du 26, 27 et 30 avril	9
— 4 et 7 mai	10
— 9 mai	0

OBSERVATION 10.

Pa... René, entre pour scarlatine sévère, le 27 mars à l'hôpital Pasteur. Reçoit le 28 mars, 80 cc. de sérum anti-scarlatineux. La température à 40° le 27 mars tombe progressivement, ne devenant normale que le 11 avril. Le malade ne fait pas d'accidents sériques.

Indices optiques avec le sérum anticheval.

Sérum du 28 avril (avant tout traitement)..	0
— 1 ^{er} mai	19
— 9 mai	10
— 19 mai	15
— 30 mai	0



Série B. — La 2^e lecture est faite après le séjour des tubes pendant 20 minutes au bain-marie à 25°. On met en présence 15 volumes de sérum anticheval pour un de sérum de malade.

OBSERVATION 11.

L'enfant Bu... Ernest, 11 ans, est admis pour diphtérie le 10 juin 1932 à l'hôpital des Enfants-Malades. N'a jamais reçu d'injection de sérum auparavant. Malade depuis le 6, présente une diphtérie grave avec fausses membranes très étendues, rhinite, haleine fétide, pâleur et adénopathies volumineuses. Paralysie du voile précoce le 15 juin qui s'atténue puis réapparaît vers le 15 juillet.

Reçoit 200 cc. de sérum antidiphtérique par jour, dont 40 intraveineux les 10. 11 et 12 juin et du 13 au 17, 120 cc. soit 810 au total.

Le 12 fait une éruption urticarienne précoce sans température. Le 23 et le 24 juin éruption urticarienne généralisée sans température.

La Paralysie du voile s'accroissant et les réflexes ayant disparu aux membres inférieurs, on pratique une réinjection de sérum (avec désensibilisation préalable par la méthode de Besredka : 1/2 cc. puis 1 cc, et dose entière, à 1/2 heure d'intervalle) de 130 cc. de sérum du 9 au 12 juillet (60 cc. le 9 juillet). Aucune manifestation sérique précoce ni tardive ne suit cette réinjection.

Les paralysies atténuent progressivement. L'enfant quitte l'hôpital, guéri, le 7 août.

Le sérum du malade a été examiné 21 fois.

Valeurs des indices de floculation en présence de sérum anticheval :

Sérum du 10 juin (avant sérothérapie) . . .	0
— 11 juin	90
— 13 juin	194
— 14 juin	198
— 15 juin	207
— 16 juin	223
— 18 juin	202
— 21 juin	194
— 23 juin	180
— 25 juin	164
— 28 juin	145
— 3 juillet	102
— 7 juillet	65
— 9 juillet (avant réinjection)	56
— 9 juillet (1/4 heure apr's)	56
— 9 juillet (3/4 heure après)	56
— 9 juillet (1 heure après)	56
— 10 juillet	57
— 12 juillet	98
— 16 juillet	82
— 22 juillet	51

La recherche des précipitines a été faite pour chaque sérum du malade dans les proportions :

$$\frac{\text{Sérum de malade}}{\text{Sérum de cheval}} = \frac{6}{4}, \frac{7}{3}, \frac{8}{2}$$

pour lesquels nous avons trouvé les indices optiques suivants :

Sérum du 10 et 11 juin	0	0	0
— 13 juin	5	7	11
— 14 et 15 juin	0	0	5
— 16 au 21 juin	0	0	0
— 23 juin	0	7	10
— 25 juin	8	12	16
— 28 juin	5	8	12
— 3 au 22 juillet	0	0	0

La courbe tracée avec les chiffres de la série $\frac{7}{3}$ indique donc la variation réelle de la quantité de précipitines

existant dans ces sérums sanguins. Les précipitines ont donc apparu au moment des manifestations sériques, avec maximum à la fin de celles-ci, et ont disparu peu après.

Le 9 juillet le malade a subi 4 prises de sang ; avant la réinjection, un quart d'heure après l'injection la dose totale de 60 cc., 3/4 d'heure et une heure et quart plus tard. Les indices optiques de ces 4 sérums ont été trouvés identiques ; il semble donc que 1 h. 1/4 après cette injection faite moitié en injection intra-musculaire, moitié sous-cutanée il n'en soit pas passé une quantité notable dans la circulation sanguine.

A la suite de cette réinjection, il ne se produisit aucune accélération de l'élimination de sérum.

OBSERVATION 12.

Mo... Paul, vacciné par l'anatoxine, malade depuis le 2 juillet, est admis le 5 juillet pour diphtérie grave, à l'hôpital des Enfants-Malades. Il reçoit 200 cc. de sérum antidiphtérique les 5, 6 et 7 juillet, 210 du 8 au 12, soit 810 cc. au total. Le 10 juillet, les fausses membranes ont disparu. Malgré la gravité de son angine à l'arrivée, ne présente ni paralysie précoce ni tardive. Du 23 au 30 juillet le malade présente une température oscillante entre 37 et 39° ; il fait une orchite bilatérale le 23 juillet et une éruption urticarienne les 25 et 26 juillet. Le 18 août il quitte l'hôpital guéri.

Valeur des indices de floculation en présence de sérum anti cheval :

Sérum du 17 juillet	190
— 24 juillet	130
— 29 juillet	89

OBSÉRVATION 13.

Gom... Pascal, 10 ans, entre le 28 juin dans le service de diphtérie de l'hôpital des Enfants-Malades. Il présente une diphtérie grave avec fausses membranes très étendues, grosses adénopathies bilatérales. Il reçoit 120 cc. de sérum les 28, 29 et 30 juin, dont 20 cc. intraveineux chaque jour, et 250 cc. du 1^{er} au 5 juillet soit 610 cc. au total. Les fausses membranes ont disparu le 3 juillet. Le malade quitte le service le 23 juillet sans avoir présenté aucune manifestation sérique. La température a été normale à partir du 30 juin sauf le 11 juillet où il fait un crochet thermique à 39°3.

Valeur des indices de floculation en présence de sérum anti cheval.

Sérum du 5 juillet	180
— 12 juillet	120
— 19 juillet	62
— 23 juillet	57

OBSERVATION 14.

To... Denise, 8 ans, vaccinée par l'anatoxine, est admise dans le service de diphtérie de l'hôpital des Enfants-Malades le 10 juillet. Présente une diphtérie d'intensité moyenne avec fausses membranes bilatérales et adénopathies cervicales importantes. Reçoit 390 cc. de sérum du 10 au 17, 80 cc. par jour les 3 premiers jours, 150 cc. du 13 au 17. Maladie sérique du 17 au 22, avec fièvre et éruption morbilliforme. L'enfant quitte l'hôpital le 4 août 1932.

Valeurs des indices de floculation en présence de sérum anticheval :

Sérum du 16 juillet	160
— 19 juillet	125
— 23 juillet	90

OBSERVATION 15.

Co... Pierre, 9 ans 1/2 est passé le 24 mai 1932 d'un service de chirurgie où il a été opéré le 13 mai de pleurésie purulente, dans le service de diphtérie. Diphtérie moyenne. Reçoit 270 cc. de sérum du 24 au 28 mai. Du 3 au 6 juin, éruption sérique intense sans fièvre. Quitte le service le 13 juin.

Valeurs des indices de floculation en présence de sérum anticheval :

Sérum du 28 mai	82
— 31 mai	120
— 3 juin	78
— 7 juin.....	52
— 11 juin.....	35
— 16 juin.....	30

Valeurs des indices de floculation en présence de sérum de cheval :

Sérums du 28 et 31 mai	0
— 3 juin.....	20
— 7 juin.....	8
— 11 et 16 juin	0

OBSERVATION 16.

Sk... Jean à l'hôpital des Enfants-Malades le 27 avril comme porteur de germes. Il reçoit 20 cc. de sérum anti-diphtérique et fait une éruption sérique sans température

le 5 mai. Il quitte l'hôpital. Mais est ramené le 8 juin, les parents ayant remarqué que l'enfant nasonne. Il reçoit 160 cc. de sérum du 8 au 10. Accidents sériques le 14 et le 15, sans température marquée. Quitte l'hôpital le 23 juin.

Valeurs des indices de floculation en présence de sérum anticheval :

Sérum du 8 juin (avant réinjection).....	0
— 9 juin.....	45
— 11 juin.....	110
— 13 juin.....	95
— 14 juin.....	85
— 15 juin.....	75
— 16 juin.....	69
— 18 juin.....	60
— 21 juin.....	40

Valeurs des indices de floculation en présence de sérum de cheval :

Sérums du 8, 9, 11 et 13 juin.....	0
— 14 juin.....	20
— 15 juin.....	30
— 16 juin.....	50
— 18 juin.....	40
— 21 juin.....	35

OBSERVATION 17.

Bo... Jeanne-Marie, 8 ans, entre dans le pavillon de diphtérie aux Enfants-Malades le 18 mai pour diphtérie légère. Reçoit du 18 au 21 Mai, 110 cc. de sérum antidiphtérique. Quitte le service le 2 juin sans avoir présenté de manifestations sériques (le 31 poussée thermique à 38°2).

Valeur des indices de floculations en présence de sérum anticheval :

Sérum du 24 mai	73
— 26 mai	60
— 28 mai	50
— 31 mai	38

OBSERVATION 18.

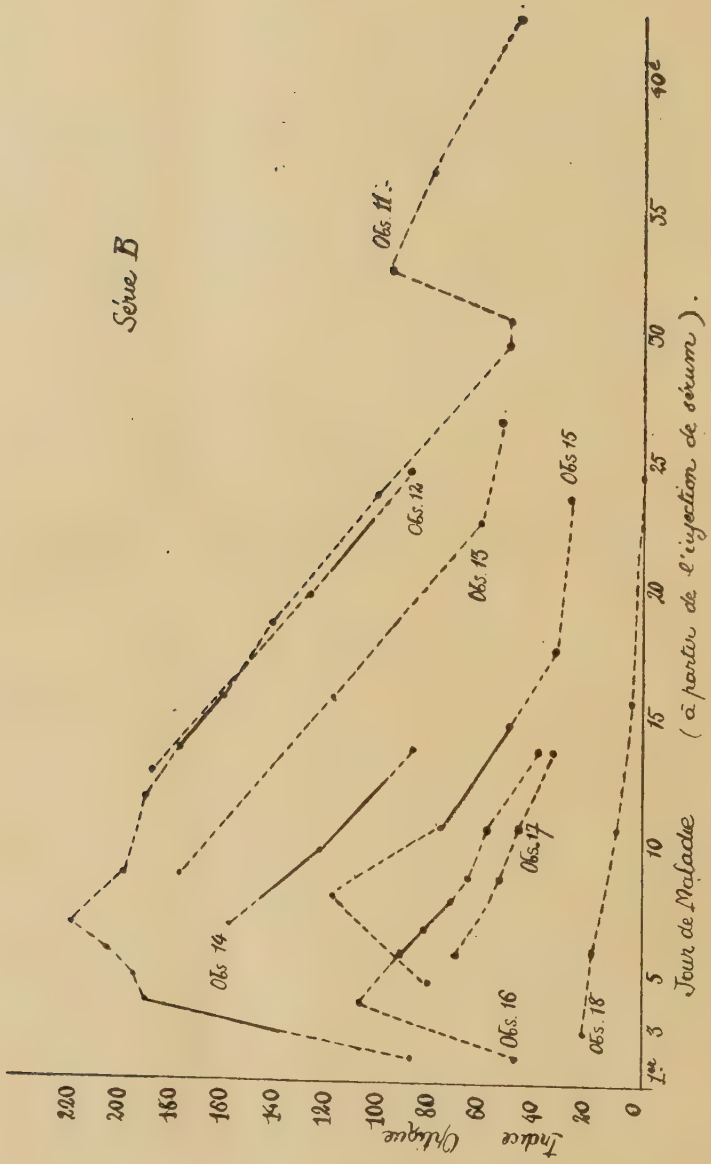
La... Jean entre pour diphtérie bénigne le 27 avril à l'hôpital Pasteur. Reçoit à son entrée une injection de 20 cc. de sérum antidiphtérique concentré (1000 unités au cc.). Eruption urticarienne sans température du 9 au 11 mai.

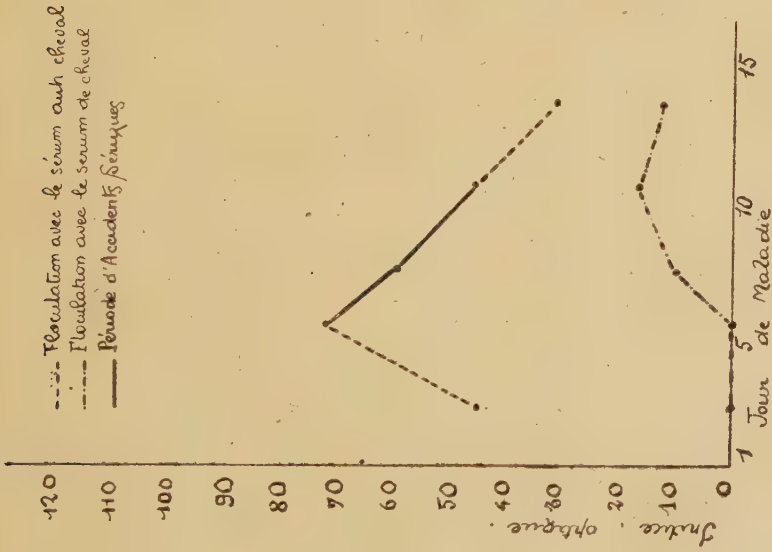
Valeur des indices optiques de floculation en présence de sérum anticheval :

Sérum du 29 avril	22
— 2 mai	20
— 7 mai	11
— 12 mai	5
— 21 mai	0

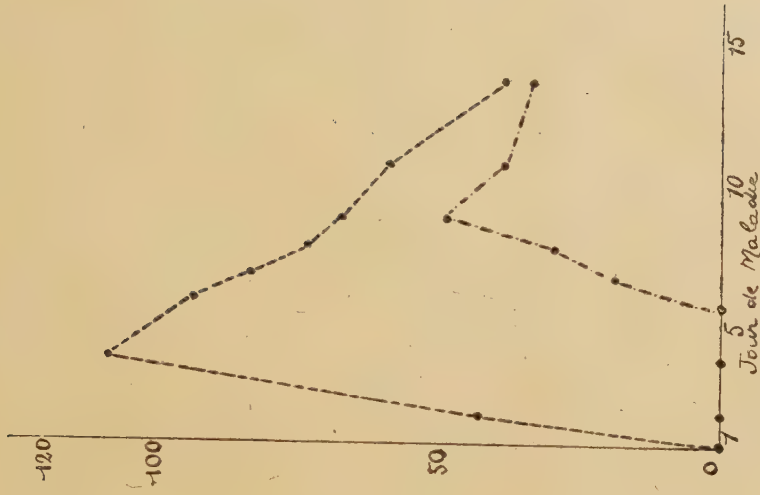
Valeur des indices optiques en présence de sérum de cheval.

Sérums du 29 avril, 2, 7, 12 et 21 mai = 0.





Obs. 6. (Série A) Va. Marie-Louise.



Obs. 16 (Série B) St. Jean.

III

Relations entre les variations des taux des albumines de cheval et des précipitines

Nous avons vu que :

- 1^o La disparition des albumines de cheval se fait régulièrement et sans différence notable, que le malade ait fait ou non des manifestations sériques.
- 2^o L'apparition des anticorps sous forme de précipitines se manifeste le plus souvent s'il se produit des accidents sériques.

Leur existence ne modifie donc aucunement l'élimination du sérum de cheval, du moins si les variations que l'on met en évidence dans le sérum sanguin traduisent celles de l'organisme.

L'injection d'albumine de cheval à un sujet neuf le sensibilise à ces albumines, créant en lui des propriétés humorales nouvelles, qui se traduiront par des manifestations cliniques diverses (maladie sérique, accidents immédiats et précoces de réinfection), au cours et à la suite desquelles des anticorps peuvent être décelés. Mais les *albumines étrangères*

qui entraînent ces troubles restent pour ainsi dire indifférents aux manifestations morbides qu'elles ont créées.

La nature de l'albumine étrangère intervient sans doute dans cette sensibilisation, et dans les manifestations cliniques qui la traduisent. Louis Martin a signalé que la fréquence des accidents varie suivant les lots de sérum. Les sérums fraîchement préparés donnent lieu à des accidents plus fréquents. Le sérum antitétanique est presque seul à entraîner des paralysies sériques.

Le terrain intervient sûrement plus souvent. Certaines races présentent une sensibilité spéciale. Coca et Deibert ont comparé les sensibilités des races blanche et indienne et signalé la sensibilité spéciale de la seconde. Les sujets présentant une susceptibilité humorale particulière, asthmatiques, urticariens, sont particulièrement sensibles aux injections de sérum étranger ; certains caractères du choc colloïdoclasique décrits dans ces affections ont été retrouvés au cours de la maladie sérique, que l'on a voulu faire entrer dans le cadre des maladies par diathèse colloïdoclasique.

Nous avons observé un cas où une injection de sérum de convalescent, sérum humain par conséquent, a paru sensibiliser un sujet comme aurait pu le faire une injection de sérum de cheval ; cette observation montre l'importance du terrain dans la réaction pathologique au sérum.

L'enfant Br... Alda, 19 mois, hospitalisée en chirurgie à l'hôpital des Enfants-Malades pour pleurésie purulente y est opérée le 6 juin 1932. Elle reçoit le 16 juin une injection de sérum de convalescent de rougeole. Le 13 juillet l'enfant est passée de chirurgie dans le service de diphtérie, où l'on constate l'existence d'une angine avec fausses membranes bilatérales.

Sachant que l'enfant avait reçu du sérum a titre préventif en chirurgie, mais ignorant lequel (ce qui fut indiqué par une enquête ultérieure), on injecte par la méthode de Besredka, 1/2 cc. puis 60 cc. de sérum antidiphtérique. Malgré ces précautions l'enfant fait des accidents immédiats : pâleur, lipothymie, diarrhée, éruption urticarienne et morbiliforme, qui persiste le lendemain 14, où une nouvelle injection de 80 cc. de sérum est bien supportée. Du 15 au 18 juillet, l'enfant reçoit encore 200 cc. de sérum antidiphtérique. Du 20 au 26, maladie sérique avec fièvre autour de 39°, éruption intense. L'enfant reste dans le service parce que porteur de germes jusqu'au 31 août ; le 26 août sans raison apparente, elle fait une éruption urticarienne sans température.

Widal, Abrami et Joltrain s'étaient attachés à chercher un moyen permettant de dépister, bien avant qu'ils se produisent, les accidents de choc ou les manifestations cliniques qui les suivent. « Ils s'agissait, en un mot, de trouver un « séro-diagnostic de la diathèse colloïdoclasique » (Joltrain). Il faut mettre en évidence l'instabilité colloïdale de l'organisme qui doit préexister à ces phénomènes pathologiques. De tels moyens permettraient sans

aucun doute de prévoir, avant toute injection de sérum, la réaction future du sujet injecté : accidents précoces, tardifs ou pas d'accidents. L'étude des cuti-réactions et des intradermoréactions au sérum de cheval n'a pas permis actuellement de déceler la susceptibilité particulière des sujets.

Conclusions

1^o L'existence de la maladie sérique n'a aucune influence sur les variations du taux des albumines de cheval dans le sérum sanguin. Aucune particularité dans les modifications de ce taux ne peut être décelée ni avant, ni après, ni pendant la durée de la maladie sérique.

Dans deux cas de réinjection, nous n'avons pas observé qu'il se fît une élimination plus rapide des albumines de cheval.

2^o Quand l'injection de sérum de cheval a été suivie d'accidents sériques, le sérum sanguin acquiert la propriété de donner une floculation lorsqu'il est mis en présence de sérum de cheval. On dit qu'il s'est formé des précipitines.

Les précipitines apparaissent au début de la maladie sérique, augmentent jusqu'à la fin de la maladie, puis diminuent. Leur disparition précède souvent celle des albumines de cheval. Après une même injection de sérum de cheval, si les accidents sériques se font en deux temps, elles peuvent disparaître après la fin de la première manifestation sérique, et réapparaître au cours de la deuxième.

Leur quantité n'est pas proportionnelle à l'intensité de la maladie sérique. Dans certains cas, elles peuvent même ne pas exister et plus rarement, se manifester en l'absence de tout symptôme de la maladie sérique.

Elles ne préexistent pas aux accidents de réinjection.

Elles semblent être un témoin de la maladie sérique.

Vu : le Président de la thèse,

NOBÉCOURT.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Lemaire.* — Recherches cliniques et expérimentales sur les accidents séro-toxiques. Thèse Paris, 1906-1907.
- Sabrazès.* — Gazette de la Soc. Méd. Bordeaux, 14 sept. 1924, p. 580, n° 37.
- Von Pirquet et Schick.* — Die Serum Krankheit. Leipzig, 1905.
- Longcope et Rackemann.* — The relation of circulating antibodies to serum disease (Journal of Exp. Medicine, 1918, p. 341).
- Tuft (Louis).* — Rate of absorption of horse serum after injection Its relationship to serum diseasetization and serumtherapy (The Journal of American Medical Association, 1929, p. 1667).
- Dehne et Hamburger.* — Wien. Klin. Wchschr., 1904, 807.
- Sacharoff.* — Centralbl. f. Bakteriologie, 1905, 39, 99.
- Weill-Hallé et Lemaire.* — C. R. Soc. Biol., 1906, 61, 114.
- Doerr et Pick.* — Centralbl. f. Bakt., 1912, 62, 146.
- Lewis.* — Journ. Exp. Med., 1918, 27, 341.
- Roemer et Wiereck.* — Ztschr. f. Immunitätsf., 1914, 21, 32.
- Hempl.* — J. Immunol., 1917, 2, 141.
- Hartosch et Schurmann.* — Deutsche meh. Wchschr., 1914, 40, 2030.

- Smith and Cook.* — Journal Immunol., 1917, 2, 269-421.
- Opie.* — Journ. Exp. Med., 1924, 39, 659.
- Glenny, Hopkins et Waddington.* — Journ. Path. and Bact.,
1925, 28, 305.
- Glenny and Waddington.* — Journ. Path. et Bact., 1929,
32, 275.
- Park, Famulener et Banzhaf.* — Journ. Infect. Dis., 1914,
14, 347.
- Park et Zingher.* — Coll. Studies Bur. of Labs. New-York
City, 1914-1915, 8, 347 (cité par Hooker et Follensby).
- Marfan.* — Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1915, 39, 899.
- Netter.* — Bull. Acad. de Méd., 1916, 75, 455.
- Andrewes.* — Diphtheria, Med. Res. Council. London, 1923,
272.
- Mackenzie et Fruhbauer.* — Journ. Exp. Med., 1923, 37,
491.
- Hooker et Follensby.* — Influence of hypersensitiveness to
horse serum. (Journ. of Immunol., 1931, 20, 269.)
- Hamburger et Moro.* — Wien. Klin. Woch., 1903, 445.
- Wells.* — J. Infect. Dis., 1915, 63.
- Weil.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1914, 38.
- Roseman and Anderson.* — Bull. Hyg. Lab. U. S. P. H.,
1908, n° 45.
- Anderson and Frost.* — Bull. Hyg. Lab. U. S. P. H., 1910,
n° 64.
- Achard et Flandin.* — C. R. Soc. Biol., 1912, 419.
- Weil.* — Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1914, 38.
- Novoving et Schick.* — Z. Immunitätsforsch. Orig., 1910,
671.

Grysez et Bernard. — C. R. Soc. Biol., 1912, 387.

Doerr et Russ. — Z. Immunitätsforsch. Orig., 1909, 181.

Doerr et Moldovan. — Z. Immunitätsforsch. Orig., 1909, 125.

Weil. — J. Immunol., 1916, 1.

Hamburger et Pollak. — Wien. Klin. Woch., 1910, 1161.

Michiels. — Arch. med. enfants, 1913, 835.

Cowie. — Ann. J. Dis. Child., 1914, 253.

Nattan-Larier, Gilbert Dreyfus et M^{me} Gilbert Dreyfus. —
C. R. Soc. Biol., 1929, 1120, CI.

Lesné et Waitz. — C. R. Soc. Biol., p. 512, 1929, CII.

Tuft et Ramsdell. — The antibody response in the human
being after injection of normal horse serum (The
Journ. of Exp. Med., 1929, p. 431).

— J. immun., 1929, 16, 411.

Coca-Deibert, Menger. — J. Immun., 1923, p. 207 ; 1922,
7, p. 201.

Arthus. — De l'anaphylaxie à l'immunité. Masson.

Besredka. — Le choc anaphylactique. Masson.

De Lavergne. — Allergie et anergie en clinique, Doin, 1931.

Besredka. — Etudes sur l'immunité.

Le Bourdellès et Sedallian. — Précis d'immunologie.

Le Bourdellès. — Les réactions de floculation (Arch. de
Méd. et Pharmacie militaires, août-sept. 1929,
p. 213).

Rochaux, Le Bourdellès et Chevallier. — C. R. Soc. Biol.,
1929, p. 447.

Rochaux, Le Bourdellès et Brun. — C. R. Soc. Biol., 1929,
p. 675.

Ramon. — Ann. de l'Inst. Pasteur, 1923.

Nicolle, Cesari, Debains. — Etude de la précipitation mutuelle des anticorps et des antigènes (Ann. Institut Pasteur, 34, 1920 ; 149 et 596).

De Lavergne. — Presse médicale, 1927, n° 19.

Flandin. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 27 mars 1925.

Dufour. — Presse médicale, 1922, 8 février.

Martin (Louis). — Soc. méd. Hôp. Paris, 16 avril 1926.

Gilbert Dreyfus et Weissenbach. — Les accidents sériques. Doin.

Joltrain. — Les urticaires. Doin.

Travaux et Publications de l'Institut prophylactique. — L'organisation de la syphilimétrie. Maloine.

De Lavergne. — Etude des intrad. s. cheval (Ann. Médecine XXIX, 1931, p. 58).

Keller and Wrighe. — Raactions of human skin to horse serum (The Journ. of Pathol. and Bact., XXXIII, 30, 917).

Roux, Martin, Chaillou. — Ann. Institut Pasteur, 1894, 640.

Lumière. — Le problème de l'anaphylaxie. Doin, 1924.

— Presse méd., 1932, n° 8.

— Monde médical, 1932, n° 804. Sur les syndromes uriticariens.

Courmont. — La maladie sérique (in Traité Roger, Widai, Teissier).

Taillandier. — Spectrophotométrie et photométrie. Maloine.

Péhu et Durand. — Ann. de Médecine, n° 3, 1920.

Martin (L.). — Soc. Méd. Hôp. Paris, 10 nov. 1915.

— Bull. Méd., 18 oct. 1919.

